

□ 종 설 □

# 전립선비대증의 약물 치료

## Medical Management for Benign Prostatic Hyperplasia

Byung Ha Chung

Department of Urology, Urological Science Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The aim of therapy for benign prostatic hyperplasia (BPH) is to improve quality of life by providing symptom relief and an increased maximum flow rate, as well as reduce disease progression and the development of new morbidities. There has been an enormous decline in the popularity of surgery and it is now apparent that medication is the most frequently used treatment for BPH. This has arguably therefore been the most major change in urological clinical practice in the last decade. Currently  $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonists are the commonest medical therapy, and are thought to act by relaxing prostatic smooth muscle, the neural or so-called 'dynamic' component of BPO. 5 $\alpha$ -reductase inhibitors are another option for BPH, which reduce prostatic mass and therefore the mechanical or 'static' component of benign prostatic obstruction (BPO). Another group of agents are the phytotherapeutic extracts, which act via various mechanisms, many as yet poorly defined. This review critically assesses existing publications relating to the medical management of BPH. (Korean J Urol 2007;48:233-243)

**Key Words:** Benign Prostatic Hyperplasia, Medical Management

대한비뇨기과학회지  
제 48 권 제 3 호 2007

연세대학교 의과대학  
비뇨기과학교실, 비뇨의과학연구소

정병하

교신저자: 정병하  
영동세브란스병원 비뇨기과  
서울시 강남구 도곡동 146-92  
☎ 135-720  
TEL: 02-2019-3474  
FAX: 02-3462-8887  
E-mail: chung646@yumc.  
yonsei.ac.kr

## 서 론

전립선비대증은 두 가지 기전에 의해서 방광하부폐색을 유발한다. 즉 커진 전립선에 의한 해부학적인 폐색과 전립선 평활근을 지배하고 있는 신경조절에 의한 기능적 폐색에 의해서 환자에게 고통스런 배뇨증상을 나타낸다. 따라서 내과적 약물요법은 전립선 평활근을 지배하는 교감신경을 차단하여 평활근을 이완시켜 증상의 호전을 기대할 수 있으며, 전립선 성장에 관여하는 내분비 작용을 억제하여 전립선 크기를 경감시켜 효과적인 치료를 할 수 있을 것이다.

전립선비대증에 대한 약물요법의 가능성은 Caine 등<sup>1</sup>에 의하여 최초로 보고되었다. 즉 비선택적 알파차단제인 phenoxybenzamine이 배뇨증상을 개선할 수 있다는 내용이다. Caine 등<sup>1</sup>의 보고에 의하면 phenoxybenzamine을 투여한 군에서는 87%, 위약을 투여한 군에서는 20%에서 요류의 개선이 있었다고 하였다. 그러나 알파-1과 알파-2 adrenoceptor 길항제인 phenoxybenzamine을 투여한 경우 코막힘,

기립성 저혈압, 빈맥, 부정맥, 어지럼증, 두통 등의 전신적 부작용과 역행성 사정, 무정액 사정이 관찰되었다. 또한 동물(rats)을 이용한 연구에서 위암의 발생빈도도 증가시켰다. 이러한 이유와 선택적인 알파-1 차단제의 등장으로 phenoxybenzamine은 더 이상 전립선비대증의 치료제로 쓰이지 않게 되었다. 또 다른 약물요법인 내분비적 치료의 배경에는 전립선비대증이 안드로겐 의존성이라는 기본적인 개념이 있다. 전립선비대증에서 내분비 치료법이 효과적이라는 과학적 접근이 이루어진 것은 테스토스테론이 전립선 조직 내에서 5-알파환원제에 의하여 디하이드로테스토스테론(DHT)이 되며 DHT가 전립선 성장을 유발하는 세포 내의 중요 안드로겐이라는 것이 밝혀졌기 때문이다.

본문에서는 알파차단제, 호르몬제제, 항무스카린제, 생약 및 보완대체제 등 전립선비대증의 치료에 쓰이는 약물제제의 효과와 안전성에 대해 정리해 보고자 한다 (Table 1).

## 전립선의 해부학적 구조

전립선의 해부학적 구조는 1930년대 Lowsley가 5개의

Table 1. Drugs for treatment of benign prostatic hyperplasia

Alpha-adrenergic receptor antagonist
Non-selective: phenoxybenzamine, phentolamine
Selective: prazosin, alfuzosin, doxazosin terazosin, tamsulosin
Androgen inhibitor
5-alpha reductase inhibitor: finasteride, dutasteride
GnRH inhibitor
Antiandrogen
Antimuscarinic agent
Herbal and alternative medicine

GnRH: gonadotropin releasing hormone

lobes로 구성되어 있다는 보고가 있었으나 이제는 더 이상 이와 같은 구조적 개념을 적용하지는 않는다. 전립선 전방의 fibromuscular stroma는 방광배뇨근에서 유래된 평활근으로 구성되어 있고 전립선 요도의 원위부위는 striated muscle로 되어 있어 괄약근과 연계되어 있다. 또한 전립선 요도의 근위부위는 평활근으로 둘러싸여 있으며 preprostatic sphincter라 명명되어 있는데 이 부위는 사정 시 수축을 일으켜 정액의 역행을 막는다. 전립선의 후측방을 glandular portion이라고 하며 central zone과 peripheral zone으로 구분되어 있고 preprostatic sphincter의 외측으로 transition zone이 있다. 이 transition zone은 조직학적으로 peripheral zone과 확연히 구분이 되지는 않으나 전립선비대증이 발생하는 원발 부위다.<sup>2</sup> 전립선에 대한 자율신경은 비교적 고르게 분포되어 있는데 신경의 axons은 전립선피막 (prostatic capsule)을 관통하여 전립선의 실질 내에 분포한다. 1970년대에 방광경부, 전립선 피막, 전립선 선종의 평활근 내에 alpha-adrenergic receptor가 존재한다는 것이 밝혀졌으며<sup>3</sup> 전립선 비대증이 발생하였을 때는 정상전립선에 비하여 stroma 내의 평활근이 차지하는 비율이 높기 때문에 (전립선비대증 60%, 정상 45%) 요폐가 나타나는 것이다. 또한 전자현미경적 연구에서 보면 정상전립선보다는 전립선비대증의 평활근세포의 세포 내 구조물 (endoplasmic reticulum mitochondria, Golgi 체)이 3배 이상 증가되어 있고 이렇게 증가된 세포 내 구조물로 인하여 전립선비대증일 때 평활근의 활성도가 높아지는 것이다.<sup>4</sup> 전립선과 방광경부에 교감신경이 광범위하게 분포되어 있는데 신경자극에 의하여 이 교감신경의 신경말단부위에서 noradrenaline이 분비되어 평활근 세포의 alpha-adrenoceptors를 통하여 평활근 수축이 일어난다.

연구보고에 의하면 전립선에 분포된 교감신경계가 전립선 요도압력 (prostatic urethral pressure)의 40%를 담당하고 있다고 한다.<sup>5</sup> Adrenoceptor는 alpha와 beta로 나누고 alpha-

adrenoceptor는 다시 alpha-<sub>1</sub>과 alpha-<sub>2</sub>의 subtypes로 구분되며 전립선뿐만 아니라 혈관에 분포한 평활근 수축은 alpha-<sub>1</sub> adrenoceptor가 수행한다.<sup>6</sup> 이러한 신경학적 연구를 통한 전립선의 교감신경분포 및 adrenoceptor의 규명은 전립선비대증의 증상개선을 위한 약물요법의 가능성을 제시한 것이다.

## 약물요법의 종류

### 1. Alpha-adrenoceptor 차단제

1) 개요: 전립선비대증은 선조직의 증식과 간질조직의 증식으로 이루어져 있는데 Bartsch 등<sup>7</sup>은 정상전립선의 간질조직 대 상피세포의 비율은 2:1이며 전립선비대증에서는 5:1이라고 보고하였다. Shapiro 등<sup>8</sup>도 역시 전립선비대증에서 간질조직 대 상피세포의 비율은 5:1이며 평활근, 결체조직 상피세포 및 선강의 정량적 분포비는 각각 39±3%, 38±3%, 12±1% 및 11±1%로서 평활근이 전체 용적의 약 39%를 차지하며 전체 간질세포의 51%를 차지한다고 보고 하였다. 따라서 전립선비대증은 주로 간질조직 특히 평활근의 증식으로 나타나는 질환으로서 방광경부폐색은 전립선평활근의 긴장도에 의해서 기능적 폐색이 나타날 수 있음을 시사하고 있다.

전립선은 cholinergic innervation과 adrenergic innervation을 받고 있는데 adrenergic innervation은 알파-<sub>1</sub> 수용체에 의해서 조절되며 주로 간질 내의 평활근의 긴장도를 유지하는데 작용한다. 전립선 내의 catecholamine 농도를 측정 한 결과, norepinephrine치가 1,666±124ng/dl로 매우 높게 나타났는데 이는 전립선 내에 adrenergic nerve가 풍부함을 제시한다. 사람의 전립선조직은 알파-adrenergic agonist인 norepinephrine에 의해서 수축하며 전립선조직의 수축력에 대한 실험결과 알파-<sub>1</sub> adrenergic agonist인 phenylephrine을 투여 시 알파-<sub>2</sub> adrenergic agonist인 UK-14401과 muscarinic cholinergic agonist인 carbachol보다 각각 10배와 6배의 강력한 수축력을 나타내어 전립선 평활근은 알파-<sub>1</sub> adrenergic agonist에 의해서 수축력이 조절됨을 보고하였다. 척추마취를 이용하여 신경차단을 시행한 결과 요도폐쇄압의 47%가 감소하였는데 이는 알파차단제를 사용할 때와 유사하여 전립선을 지배하는 motor sympathetic adrenergic nerve의 약물학적인 차단제의 유용성을 암시한다.

알파-<sub>2</sub> adrenergic receptor는 전립선과 방광경부에 풍부하게 분포하고 있으나 방광체부에는 드물게 분포하며 α-adrenoceptor의 98%가 전립선의 간질조직에 분포한다. 이러한 사실은 α<sub>1</sub>-blocker를 사용할 때 방광평활근의 수축에 장애 없이 방광하부의 저항을 선택적으로 감소시킬 수 있음

을 의미한다. 약리학적인 연구에서 adrenoceptor는  $\alpha$ 와  $\beta$  수용체로 분류되며  $\alpha$  수용체는  $\alpha_1$ 과  $\alpha_2$ ,  $\beta$  수용체는  $\beta_1$ 과  $\beta_2$ ,  $\beta_3$  아형으로 분류된다. Minneman 등<sup>9</sup>은  $\alpha_1$  수용체를 길항제의 약리학적인 친화성과 민감도에 따라서  $\alpha_{1A}$  수용체와  $\alpha_{1B}$  수용체 아형으로 분류하였고 Lepor 등<sup>10</sup>은 최초로 사람의 전립선에서  $\alpha_1$  수용체를 분리하여 사람의 전립선에서는  $\alpha_{1A}$  수용체와  $\alpha_{1B}$  수용체가 모두 존재하며,  $\alpha_{1A}$  수용체가 더 풍부하다고 하였다. 최근에 molecular cloning study에서 3가지의 서로 다른  $\alpha_1$  수용체 아형을 encoding하고 있는 유전자를 사람의 전립선에서 발견하였는데 ( $\alpha_{1c}$ ,  $\alpha_{1b}$ ,  $\alpha_{1a/d}$ ) Minneman 등<sup>9</sup>이 발표한  $\alpha_{1A}$  수용체는 cloned  $\alpha_{1c}$  수용체와 일치하며  $\alpha_{1B}$  수용체는 cloned  $\alpha_{1b}$  수용체와 일치하였으나 cloned  $\alpha_{1a/d}$  수용체를 발현하는 조직은 아직 확인되지 않았다. 이러한 연관성에 의거하여 최근에는 새로운 명명법에 따라  $\alpha_1$  아형을  $\alpha_{1A}$  (옛 명칭 cloned  $\alpha_{1c}$ ),  $\alpha_{1B}$  (cloned  $\alpha_{1b}$ ),  $\alpha_{1D}$  (cloned  $\alpha_{1a/d}$ )로 분류한다.

사람의 전립선평활근의 수축은  $\alpha_{1A}$  ( $\alpha_{1c}$ ) 수용체 유전자에 의해서 encode되어 있는 수용체에 의해서 매개되며  $\alpha_{1A}$  ( $\alpha_{1c}$ ) 수용체가 전립선에서 가장 풍부한 수용체이며 간질세포의  $\alpha_1$  수용체는 대부분  $\alpha_{1A}$  ( $\alpha_{1c}$ ) 수용체 아형이고 총  $\alpha_1$  수용체 mRNA의 70%는  $\alpha_{1A}$  ( $\alpha_{1c}$ ) 수용체를 encoding한다. 그러나  $\alpha_1$  수용체 중 어떤 아형이 약물의 효과, 혈압의 변화, 부작용을 나타내는지는 아직은 확실하게 밝혀지지 않았다. 이는  $\alpha_1$  수용체 아형에 특이한 agonist와 antagonist가 발견되지 않아  $\alpha_1$  수용체 아형의 기능적 특성이 확립되지 않았기 때문이다.

한편, Han 등<sup>11</sup>은 tamsulosin이  $\alpha_{1D}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1A}$ -AR 아형에 결합하는 비율은 0.2:0.086:1로서  $\alpha_{1A}$ -AR 아형에 선택적으로 친화성을 보였으며 대동맥의 평활근에 분포하는  $\alpha_1$  수용체에 비해 전립선평활근의  $\alpha_1$  수용체에 12배 이상 선택적으로 작용한다고 하였다.

현재 국내에서 전립선비대증의 치료에 사용되는 알파차단제의 효과에 대한 보고들이 발표되고 있으며 (Table 2), 향후  $\alpha_1$  차단제의 치료효과를 증진시키고 부작용을 감소시키기 위해서는 선택적인  $\alpha_1$  수용체 아형의 특성을 규명하고 이를 선택적으로 차단하는 길항제가 개발되어야 할 것이다.

## 2) 알파차단제의 종류

(1) Terazosin; 알파-1 specific adrenoceptor 차단제인 terazosin은 본래 혈압 강하제로 개발되었지만 전립선 비대증과 연관된 증상의 개선이나 최고요속의 증가 등의 괄목할 만한 효과가 입증되었다. 적절한 약 용량에 대해서는 개인 간의 차이가 있으나 최대효과를 볼 수 있는 양이 5-10mg/day 인 경우가 60%를 차지한다.<sup>12</sup> Lepor와 Machi<sup>13</sup>는 terazosin의 장기추적 연구에서, 3개월째에 증상점수가 4.0-5.4점 호전되었고, 총 증상점수가 기저치보다 최소 30% 호전된 환자가 62.4-77.1%였으며, 증상의 호전은 대개 6개월 이내에 최고조에 이르고 그 이후 42개월까지 유지된다고 하였다. 국내 보고에 따르면, 228명을 대상으로 24개월간 투약한 결과, 증상점수가 3개월째에 35%로 유의하게 감소한 후 35-40% 감소 상태가 종료 시점까지 유지되었다고 보고하였다.<sup>14</sup> 전립선비대증 환자의 야간뇨에 대한 약물효과를 알아

Table 2. Effect of alpha-blocker on benign prostatic hyperplasia in Korea

Researcher	Drug		Mean Chang	
			IPSS	Qmax
Joung (2006)	Tamsulosin	12 wks	-7.7	+1.7
Park (2004)		52 wks	-6.1	+4.56
Lee (1997)		8 wks	-6.4	+2.1
Chung (2005)	Doxazosin GITS	48 wks	-9.1	+3.2
Chung (2004)		8 wks	-7.0	+3.1
Jeong (1998)		12 wks	-8.0	+2.8
Noh (1998)	Doxazosin mesylate	48 wks	-15.8	+11.7
Chang (1994)		90 ds	*	+4.4
Chung (1999)		12 wks	-7.1	+2.6
Jeong (1998)	Terazosin	12 wks	-6.8	+2.8
Lee (1995)		4 wks	-9.0	+4.9
Lee (1993)	Prazosin	12 wks	-7.4	+6.0

GITS: gastrointestinal therapeutic system, IPSS: International Prostate Symptom Score, Qmax: maximum urinary flow rate. \*no data.

Table 3. VA cooperative study

Change in nocturia	No./Total No. (%)		
	Above 50% decrease	25-49% decrease	Below 24% decrease
Terazosin	77/199 (39)	36/199 (18)	86/199 (43)
Finasteride	52/205 (25)	28/205 (14)	125/205 (61)
Combination	63/195 (32)	36/195 (18)	96/195 (61)
Placebo	42/189 (22)	31/189 (16)	116/189 (61)

VA: veterans affair, chi-square ( $p=0.002$ )

보기 위한 VA Cooperative 연구의 결과 terazosin 단독요법에 서 야간뇨의 50% 또는 그 이상 감소된 있는 경우가 39%로 finasteride와의 병합요법 (32%)보다 높았음을 보여주었다 (Table 3).<sup>15</sup>

**(2) Doxazosin GITS (gastrointestinal therapeutic system);** Doxazosin은 투여 2-3시간 내에 혈장 내 최고 농도에 도달 하며 상대적으로 작용이 빠르고 혈장 내 반감기가 22시간으로 길기 때문에 1일 1회 복용으로 충분하다. 그러나 다른 알파차단제와 마찬가지로 처음에 저용량으로 투약을 시작 하여 점진적으로 용량을 늘려야 한다는 단점이 있다. 즉 효과적인 용량인 4mg 또는 8mg에 도달하려면 2주마다 필요한 만큼 용량을 2배로 늘려 4번 정도 용량을 조절해야 한다. 따라서 좀 더 정밀하게 혈장 내 농도를 조절하여 약물의 약리역학 작용을 향상시키기 위해 서방형 doxazosin인 doxazosin GITS (gastrointestinal therapeutic system)가 개발되었다. 서방형 doxazosin은 일반형 doxazosin에 비해 최고 혈장 내 농도는 낮고 최고 혈장 내 농도에 이르는 시간은 더 길며 최저 혈장 내 농도는 일반형 doxazosin보다 높다. 따라서 서방형 doxazosin은 혈장 최고-최저농도의 비율이 좀더 향상된 약제로, 처음부터 4mg을 치료 용량으로 사용할 수 있게 되었다. 구조적으로 prazosin과 매우 유사하나 약물 작용점이 좀 더 점진적이며 반감기가 22시간이기 때문에 1일 1회 요법의 약물로는 아주 적절하다.

Chung 등<sup>16,17</sup>은 doxazosin GITS의 12개월 투여 후 유효성과 안전성 평가에서 이전에 보고된 8주까지의 결과와 유사하게 증상점수, 삶의 질, 최대요속과 배뇨 후 잔뇨를 유의하게 개선시켰고, 내약성이 우수하였다고 보고하였으며 doxazosin GITS 투여 8주에 증상점수가  $7.1 \pm 5.3$ , 12개월에  $9.0 \pm 6.8$ 의 감소치를 보였다. 이는 Andersen 등<sup>18</sup>이 본 약제를 13주간 투여하였을 때 증상점수가  $8.0 \pm 10.3$ 의 감소치를 보였고, Gratzke와 Kieby<sup>19</sup>의 보고에서  $8.00 \pm 0.3$ 의 감소를 보인 것과 같은 결과를 보였다. 상기의 연구들에서 전립선

비대증의 일차치료제로서 doxazosin GITS는 장기간 사용해도 부작용이 적은 약물로 충분한 효과를 기대할 수 있으며, 안전하게 임상에서 사용할 수 있다. 또한 고혈압이 동반되어 있으면 동시에 치료 할 수 있다는 장점도 있다.

**(3) Alfuzosin;** Alfuzosin은 quinazoline의 경구용 활성유도체이며 알파-<sub>1</sub> 아드레날린성 수용체를 선택적, 경쟁적으로 길항하는 약물로서, 혈장보다 전립선 내에 우세하게 분포하며 교감신경에 의한 전립선 평활근의 긴장을 감소시킨다. 약동학적으로 알파-<sub>1A</sub> 아드레날린성 수용체 아형에 친화성이 높다는 증거는 없지만 실험적으로나 임상적으로도 비뇨기 선택적 약물이라는 것이 밝혀져 심혈관계에 관한 부작용이 거의 없는 것으로 보고되었다.<sup>20</sup>

Alfuzosin은 즉각 방출 (immediate release) 형태로 2.5mg을 1일 3회 투여하는 일반형 alfuzosin, 지속 방출 (sustained-release) 형태로 5mg을 1일 2회 투여하는 중간형 alfuzosin이 있으며, 최근 환자들의 불편함을 개선하고자 geomatrix라는 약물 전달 기전을 이용하여, 장시간 방출 (prolonged-release) 형태로 10mg을 1일 1회 투여하는 서방형 alfuzosin이 개발되어 임상에서 사용되고 있다. 서방형 alfuzosin에 대한 대표적인 임상연구로는 유럽에서 시행된 ALFORTI 연구와 미국에서 시행된 ALFUS 연구가 있다. ALFORTI 연구는 alfuzosin을 10mg 1일 1회 투여군과 2.5mg 1일 3회 투여군 및 위약군의 비교연구이며, ALFUS 연구는 alfuzosin을 10mg 1일 1회 투여군과 15mg 1일 1회 투여군 및 위약군에 대한 비교연구이다.<sup>21,22</sup> 이 연구에서 서방형 alfuzosin 10mg은 전립선비대증의 증상을 완화하는 데 효과가 있었으며 일반형 alfuzosin이나 서방형 alfuzosin 15mg과 유사한 효과를 나타냈다. 국제전립선증상점수는 두 연구에서 서방형 alfuzosin군이 위약군에 비하여 의미있게 개선되었다. 또한 최근의 6개월간의 open-label study인 ALF-ONE study에서 1일 1회의 alfuzosin 10mg이 하부요로증상을 개선시켰으며, 하부요로증상과 사정통을 가진 남성의 성적 기능을 향상시켰음을 보고하였다.<sup>23</sup>

**(4) Tamsulosin;** 새로운 알파-<sub>1</sub> adrenoceptor 길항제로서 prostate specific alpha-<sub>1A</sub> (이전 분류상 alpha-<sub>1C</sub>) adrenoceptor에 30배 이상의 선택성을 가지며 전립선비대증에 대한 증상 개선을 개선시킨다. Abrams 등<sup>24</sup>은 tamsulosin 1일 0.4mg, 12주간의 단기간 효과에서 전립선 증상점수는 35-45% 감소, 최대요속은 13-18% 증가를 보고하였고, Schulman 등<sup>25</sup>은 tamsulosin을 60주간 추적관찰하여 전체 국제전립선증상점수는 36.2% 감소, 최대 요속은 13.7% 증가를 보고하였다. 국내에서는 Lee와 Lee<sup>26</sup>가 보고한 선택적 알파-<sub>1A</sub> 아드레날린성 수용체 아형 차단제 tamsulosin의 전립선비대증 환자에 대한 효과와 안전성의 검토 및 비선택적 알파-<sub>1</sub> 아드레

날린성 수용체 차단제인 terazosin과의 비교임상시험 결과 일일 투여량 0.2mg에서 tamsulosin의 효과는 일일 투여량 5mg의 terazosin과 같았으며, 부작용이 적고 혈압, 맥박 등 심혈관계에 아무런 영향을 보이지 않았다고 보고한바 있다.

Joung 등<sup>27</sup>은 tamsulosin 0.2mg을 1일 1회씩 12주 동안 투여한 연구에서 국제전립선증상점수가 평균 3.7점 감소했으며, 최대 요속은 평균 1.7ml/s 증가했다는 보고를 했으며, 야간뇨의 빈도도 의미있게 감소했다고 보고했다. 이는 tamsulosin의 하부요로증상의 호전, 특히 전립선비대증 환자의 삶의 질과 연관성이 높은 야간뇨에 대한 효과를 조사한 연구에서 야간뇨의 호전을 확인함으로써 tamsulosin이 야간뇨를 호소하는 전립선비대증 환자의 삶의 질 향상에 도움을 줄 수 있는 가능성을 제시하였다. Park 등<sup>28</sup>의 알파-1A 아형 차단제인 tamsulosin의 효과와 부작용에 대한 연구는 국내에서는 처음으로 시행된 1년간의 장기 연구로서 외국에 비해 저용량인 1일 0.2mg로도 치료효과는 동일하고, 부작용은 오히려 적게 발생한다는 좋은 결과를 나타냈으며, 국제전립선증상점수와 최대 요속 등이 첫 추적관찰시기인 3개월째부터 다른 알파-1 차단제와 유사하게 호전되기 시작하여 연구 종료시점인 1년까지 지속적으로 호전되는 소견을 보였고, 약물의 안전성면에 있어서도 만족할 만한 결과를 보였다. 특히 3개월 이후에도 증상이 지속적으로 호전된다는 것은 타 연구자와 다른 점이다. 이는 하부요로폐색이 있는 방광은 방광벽의 두께가 증가되어 알파-1D 아형 mRNA와 단백질의 발현이 증가된다는 실험적 보고처럼 tamsulosin은 방광에도 작용하여 증상을 계속 호전시킬 수 있다는 것으로 장기적인 치료효과가 있다는 결과를 보고했다.

**3) 알파차단제의 안전성:** 일반적으로 심혈관계에는 베타 아드레날린성 수용체와 알파-1B, D 아드레날린성 수용체 아형이 존재한다. 전립선비대증의 치료에 쓰이는 알파차단제의 대표적 약물 부작용인 혈압 저하와 기립성 저혈압, 어지럼증, 두통, 권태감 등의 혈관 확장 작용에 의한 증상은 바로 이러한 알파-1B, D 아드레날린성 수용체 아형의 차단 작용 때문에 나타난다.

Terazosin은 무력감, 두통, 빈맥, 비울혈 등의 부작용이 동반된다는 보고가 있으나 그 정도가 심하지 않고, 약물을 중단하면 부작용이 사라진다. 어지럼증과 무기력증의 빈도가 다른 알파 차단제에 비해 상대적으로 높지만 위약과의 비교에서 통계적으로 유의하지는 않았다. Chung 등<sup>14</sup>에 의하면 228명에게 terazosin을 장기투여하는 과정 중 32명 (14%)이 49례의 부작용을 호소하였는데, 이중 어지럼증이 12례 (37.5%)로 가장 빈도가 높았고, 그 밖에 기립성 저혈압 8례 (3.5%), 두통 6례 (2.6%), 무기력 6례 (2.6%), 입마름 6례

(2.6%)였다. 고혈압에 미치는 영향에서 terazosin은 선택적으로 알파-1 수용체를 차단하여 혈압을 서서히 낮추므로 기립성저혈압이 유발될 가능성이 적다. 또한 반감기가 길어 하루 한 번의 경구투여로 적절한 효과를 기대할 수 있다.

Tamsulosin은 대부분의 환자에서 투여상의 어려움이 없고 특히 심혈관계 부작용이 적다. Johnson 등<sup>15</sup>의 보고에서 위약군에 비교하여 tamsulosin 0.4mg 또는 0.8mg 투여군에서 유일하게 발생률이 크게 증가한 부작용은 사정장애, 현기증 그리고 코막힘이었다. Lowe<sup>29</sup>의 tamsulosin이 혈압에 미치는 연구에서 고혈압 치료제를 복용 중인 환자에게 tamsulosin이 고혈압 치료제의 작용에 아무런 영향을 미치지 않았으며, 의미있게 기립성저혈압을 유발하지도 않았다. Tamsulosin이 성기능에 미치는 영향에 대한 연구들에 따르면, tamsulosin 투여군에서 비정상적 사정 (역행성사정, 무사정 등)의 빈도가 위약 투여군에 비해 유의하게 높으며, 이는 투여 용량과도 연관성이 있는 것으로 알려져 있다.

Doxazosin에서 나타나는 흔한 부작용은 혈관에 분포하는 알파-1B 수용체의 차단으로 일어나며, 심혈관계 및 중추신경계통의 증상을 보인다. 주된 부작용으로는 두통, 어지럼증, 무기력, 코막힘 등이 10-15%에서 나타나며, 기립성저혈압이 2-5%에서 발생한다. 부작용의 정도는 용량에 따라 다르게 나타나며, 용량을 줄이면 그 빈도를 낮출 수 있다. Doxazosin GITS군의 16.1%, doxazosin mesylate군의 25.3%, 대조군의 7.7%에서 약물 부작용이 나타나 서방형이 다소 낮게 나타났으나 큰 차이는 없었다. 서방형의 경우 두통과 어지럼증이 6%와 5.3%로 가장 많이 발생하였으며, 일반형의 경우 어지럼증과 무기력이 9.1%와 6.9%로 가장 많았다. 특히 무기력과 어지럼증, 구토는 서방형에서 더 적게 나타났다.<sup>30</sup> 또한 혈압이 정상인 경우에는 혈압을 떨어뜨리지 않으나 본태성 고혈압이 있는 환자의 경우에는 혈압을 심하게 낮출 수 있으므로 용량을 조절하여야 한다. 서방형 doxazosin과 일반형 doxazosin의 성기능에 미치는 영향에서 두 군 모두 발기능, 성관계의 만족도, 오르가즘 기능, 성욕 및 전체적 성기능 만족도에서 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 증가하였다.

Alfuzosin의 가장 흔한 부작용은 어지럼증으로서, ALFORTI 연구와 ALFUS 연구에서 서방형 alfuzosin 10mg 투여군, 일반형 alfuzosin 투여군에서 각각 2.1% 와 4.7%, 7.4% 와 9.0%로 나타났다. 서방형 alfuzosin 10mg 투여군에서 혈압이나 심박수에 임상적으로 의미 있는 변화는 없었다. 수축기 혈압과 이완기혈압이 alfuzosin 투여군에서 약간 감소하였으나 대조군과 의미 있는 차이는 없었다.<sup>21,22</sup> Alfuzosin 투여와 관련된 사정장애는 발생하지 않았으며, 치료 도중 혈액학적 또는 전립선특이항원을 포함한 생화학적 측정치의 의미

있는 변화는 없었다.

이외에도 몇몇 알파- $\alpha$  adrenoceptor 차단제들이 보고되고 있다. 그러나 전립선 비대증 치료에 전반적인 알파 차단제의 사용에는 몇 가지 문제점이 있다. 즉 지금까지 보고된 내용들이 무작위 방법에 의한 것이 아니며 충분히 장기간의 투여에 따른 결과가 아니라는 점, 최대 요속의 증가와 배뇨량의 상호 관계가 검증되지 않은 점, 배뇨율이 30% 향상된다고 하지만 그 개선된 정도가 아직 요로 폐쇄의 범주를 벗어나지 못하고 있는 점, 장기간 투여 시 전립선의 용적을 감소시킬 수 있는가 하는 문제점이다. 또한 다른 비수술적 치료법 (non-surgical treatment method)이나 호르몬 치료법과 상호 비교되지 않은 상태라는 것도 문제점 중의 하나이다. 물론 내분비 요법이 전립선의 평활근이 아니라 선상 구조에 영향을 미치기 때문에 이론적으로는 알파차단제와의 병행투여 시 추가적인 효과가 기대되기는 하지만 이에 대한 충분한 검증은 아직 미진한 상태이다. 임상적 증상을 갖는 전립선 비대증 환자의 알파차단제 투여의 대상을 선택하는 기준은 전립선 증상 점수 (AUA symptom score) 7 이하의 중등도 비대증 환자로 수술을 거부하거나 수술적 치료가 적합하지 않은 경우이다.

## 2. 안드로겐억제제

1) 개요: 남성에서 여러 임상질환을 일으키는 전립선은 난소나 유방 등과 마찬가지로 성장 조절에 호르몬이 필수적으로 관여하는 호르몬의존성 장기이다. 전립선의 성장과 관련된 호르몬 생산 경로 중 시상하부-뇌하수체-성선축 (hypothalamic-pituitary-gonadal axis)은 1955년 Harris<sup>31</sup>가 제안한 후 현재까지 수십 년간 정설로 믿어져왔으며, 실험적으로도 합리적인 것으로 이해되고 있다. 이 축에서 가장 중요한 역할을 하는 호르몬인 황체형성호르몬분비호르몬 (luteinizing hormone-releasing hormone; LHRH)이 시상하부에서 생산되어 뇌하수체에서 성선자극호르몬인 난포자극호르몬 (follicle-stimulating hormone; FSH)과 황체형성호르몬 (luteinizing hormone; LH)을 주기적으로 분비하게 하고, 이들 호르몬이 성선에 작용하여 남성호르몬과 에스트로겐을 분비하게 한다.

이 전립선비대증의 발생에는 여러 호르몬이 관여하고 있는데, 이중 남성호르몬이 가장 중요한 원인이라는 것이 밝혀졌다.

선천성성선기능저하증 환자나 사춘기 전에 거세된 사람에서는 전립선암이나 전립선비대증이 발생하지 않는다. 그러나 이러한 질환은 고환기능이 감소하기 시작하는 연령에서 주로 발생하며, 이는 전립선질환의 발생과 남성호르몬의 상관관계가 단순하지 않음을 의미한다.

전립선의 성장, 발달, 분화, 기능을 위해서는 dihydrotestosterone (DHT)이 필요하다. 테스토스테론은 5-알파환원효소 (5-alpha reductase)에 의해 DHT로 변환되어 전립선 내에서 중요한 역할을 한다. 남성에서 유전적인 5-알파환원효소가 결핍되면 전립선이 혼적기관으로 퇴화하며 성기의 여성화가 발생한다. 전립선비대증의 발생 또한 안드로겐에 의존한다. 양측고환적출술을 시행하거나 테스토스테론과 DHT 합성을 감소시키는 약물 등을 사용하면 전립선 용적이 감소한다. 그리고 안드로겐을 억제하면 대개 전립선 상피세포가 감소하여 전립선 크기가 감소한다. 이렇게 전립선 용적이 감소하면 전립선비대증에서 방광출구폐색의 양적인 부분이 감소한다. 그러나 안드로겐 억제 가설의 한계는 전립선비대증의 병태생리가 전립선크기와 큰 연관이 없다는 점에 있다. 전립선비대증에서 안드로겐 억제제의 효과는 주로 전립선 크기의 감소를 통해 나타나는데, 전립선 크기의 최대 감소는 투약 후 6개월 이후에 나타나기 때문에, 최대의 치료효과를 얻기 위해서는 최소 6개월 이상 투약해야 한다.

현재 임상에서 보편적으로 이용되고 있거나 이용가능성이 있는 안드로겐억제치료 약제로는 5-알파환원효소억제제 (5-alpha reductase inhibitors)와 성선자극호르몬분비호르몬억제제 (GnRH inhibitors), 그리고 안드로겐길항제 (antiandrogens) 등이 있으나 성선자극호르몬분비호르몬억제제 (GnRH inhibitors), 안드로겐길항제 (antiandrogens) 등은 낮은 임상적 효용성과 부작용 등으로 실제 임상에서는 사용되지 않고 있다.

2) 알파환원효소억제제: 5-알파환원효소에는 1형과 2형 두가지 아형 (isoform)이 존재한다. 1형 5-알파환원효소의 유전자는 5번 염색체의 단완에 위치하고, 피부와 간조직 등의 여러 장기에서 발현된다. 2형 5-알파환원효소의 유전자는 2번 염색체의 단완에 위치하고, 주로 간과 전립선을 포함한 요로기계에 존재하며 피부에도 존재한다. 5-알파환원효소결핍증을 가진 남성은 오직 2형 결핍을 나타내며 1형 결핍은 아직까지 보고되지 않았다. 2형은 정상 전립선의 발달과 노년의 전립선비대증에서 중요한 역할을 담당하는데, finasteride는 2형 5-알파환원효소의 경쟁적 억제제로 혈중과 전립선 내의 DHT 수치를 낮춘다.<sup>32,33</sup> Finasteride가 혈중 DHT 수치를 거세 정도로 낮출 수는 없는데, 이는 피부와 간에 존재하는 1형 5-알파환원효소가 혈중의 테스토스테론을 DHT로 바꾸기 때문이다. 반면, 1형과 2형을 모두 억제하는 dutasteride는 선택적 2형 억제제인 finasteride보다 혈중 DHT 수치를 낮게 유지할 수 있다. 5-알파환원효소억제제는 4-azasteroid핵의 유도체로서 테스토스테론을 DHT로 변환시키는 NADPH 의존적 효소인 5-알파환원효소의 활성을

억제한다. 그러므로 finasteride와 dutasteride는 유사한 분자 구조를 갖고 있다.

Finasteride는 주로 위장관을 통해 흡수되고, 5mg 복용 후 2시간 내에 38ng/ml의 혈장 내 최고농도에 도달하게 되며, 복용된 다른 음식물이 흡수, 약물의 혈장 내 농도, 약물 효과에 영향을 주지 않는다. Finasteride는 말초혈장에서 단백질과 친화성이 높고 (90%), 뇌척수액이나 정낭액에서도 발견된다. 주로 간에 의해 대사되며 담즙을 통해 배출되는데, 소변으로도 소량이 배설된다. 반감기는 약물 용량에 상관없이 4.7-7.1시간이며, 단 1회의 복용으로도 혈중 DHT 억제 효과가 나타나지만 임상적으로 높은 효과를 얻기 위해서는 약 48-72시간이 필요하다. Finasteride에 관한 임상적 연구인 Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study (PLESS)에서는 3,040명의 중등도에서 중증의 전립선비대증 환자들을 대상으로 4년간 무작위 위약대조 이중맹검법을 이용하여 연구한 결과를 보고하였는데, 증상과 최대요속에서의 결과는 이전에 보고된 바와 큰 차이가 없이 finasteride는 전립선 크기가 큰 전립선비대증 환자에서 급성요폐 및 수술빈도를 감소시킬 수 있다고 보고하였다.<sup>34</sup> 이후 2년간의 경과관찰을 시행하여 총 6년간의 PLESS 연구가 최근 보고되었는데, 2년간의 확장된 PLESS 연구 결과도 과거 이중맹검법을 시행한 4년간의 결과 (최대요속의 증가, 수술 빈도의 감소 등)와 큰 차이를 보이지 않았다.<sup>35</sup>

Dutasteride는 4-azasteroid계 약물로서 5-알파환원효소억제제에 공통적으로 존재하는 azasteroid핵의 유도체이다. 이 계열의 약물 중 최초로 나온 finasteride가 2형 5-알파환원효소에만 작용하는 억제제인 반면에 dutasteride는 1형과 2형 모두를 억제한다. Dutasteride의 화학명은 (5 $\alpha$ , 17 $\beta$ )-N-[2.5 bis (trifluoromethyl)phenyl]-3-oxo-4-azaandrost-1-ene-17-carboxamide로서, 기본적인 azasteroid핵의 17번 탄소에 carboxamide기가 붙어 있는 분자구조를 갖고 있다. Dutasteride에 관한 최초의 임상연구는 ARIA2001이라는 연구인데, 24주간 399명을 대상으로 하여 진행되었다. 이 연구에서 dutasteride의 적정 용량은 0.5mg으로 확인되었다. 최근의 연구 참가자들을 대상으로 한 총 4년간의 결과에 따르면, 2년 동안 지속적인 AUA 증상점수의 개선과 최대요속의 증가가 관찰되었다. 또한 같은 연구에서 DHT의 지속적인 감소를 볼 수 있었고, 총 전립선 용적에서도 4년간 지속적인 감소가 나타났다.<sup>36</sup>

5-알파환원효소억제제는 5-알파 환원효소를 가역적으로 억제하여 testosterone이 dihydrotestosterone (DHT)으로 변환되는 과정을 차단함으로써 전립선의 과성장을 억제하고 전립선 용적을 감소시킨다. 이러한 전립선비대증 치료약물의 부작용으로는 발기부전, 성욕저하, 사정장애 등의 성기능장

애가 나타나는 것으로 알려져 있는데, 이 약물요법이 성기능에 미치는 영향은 연구자에 따라 다양하게 보고되고 있다. Oh 등<sup>37</sup>이 IIEF-5 설문지를 이용하여 finasteride가 성기능에 미치는 영향을 평가한 결과 발기능, 성관계만족도, 극치감, 성적 욕구, 전반적 성생활 만족도 모두에서 finasteride 복용 후 유의한 감소를 보였음을 보고하였다. Choi와 Moon<sup>38</sup>에 의하면 finasteride의 단독요법 또는 tamsulosin, doxazosin과의 복합요법에서 평소 성기능이 경중등도 이상의 발기부전군에서 약물 복용 후 성적 기능감소가 발견되었다고 보고하였다.

### 3. 알파-1 차단제와 5알파 환원효소억제제 병합요법

전립선비대증의 전립선비대에 의한 정적요소와 방광경부 평활근과 관련된 역동학적 요소를 함께 개선하기 위하여 알파-1 차단제와 5알파 환원효소억제제를 병용하는 것은 이론적으로 이상적이다. 이에 대한 연구 결과가 여러 편 보고되었으며 (Table 4), 알파차단제와 finasteride 단기간 병용투여에 대한 결과는 알파차단제 단독 투여군과 비교할 때 증상 개선의 효과는 일부 연구들에서 미미하였다. PREDICT 연구와 VA Cooperative 연구에서의 1년간 위약대조군 연구에 의하면 알파차단제 단독요법 시 증상점수와 최대요속 증가에서 finasteride 단독투여에 비해 효과가 있으나, 알파차단제와 finasteride 병합요법은 알파차단제 단독요법보다 효과적이지 않았으며 alfuzosin과 finasteride 6개월 병용투여에서도 finasteride 추가 효과는 관찰할 수 없었다.<sup>15,39</sup>

이후에 발표된 장기간의 연구인 finasteride와 알파차단제의 병합요법의 효과를 알아보기 위한 MTOPS (medical therapy of prostatic symptoms)연구에서 전립선비대증의 임상적 진행에 대한 위약, doxazosin, finasteride 요법, 병용요법의 효과를 비교하기 위하여 남성 3,047명을 대상으로 장기 이중맹검 연구를 시행하였다.<sup>40</sup> 평균 추적 기간은 4.5년이었으

**Table 4.** IPSS changing after medical management for benign prostatic hyperplasia

Study	Placebo	Alpha-blocker	Finasteride	Combination
VA-COOP	-2.6	-6.1 <sup>†</sup>	-3.2	-6.2 <sup>†</sup>
PREDICT	-5.7	-8.3*	-6.6	-8.5*
MTOPS	-4.9	-6.6 <sup>†</sup>	-5.6 <sup>†</sup>	-7.4 <sup>†</sup>

IPSS: International Prostate Symptom Score, VA-COOP: veterans affair cooperative, PREDICT: prospective European doxazosin and combined therapy, MTOPS: medical therapy of prostatic symptom.

\*, p<0.05, <sup>†</sup>: p<0.001

며, 전반적인 임상적 진행 가능성은 위약에 비해 doxazosin (39% 감소)과 finasteride (34%감소)에서 유의하게 감소하였다. 병용요법에서는 doxazosin 또는 finasteride 단독투여 시보다 더 큰 폭으로 유의하게 감소하였다(위약에 비해 66% 감소). 급성요폐 발생과 수술적 치료의 빈도는 병용요법과 finasteride 단독요법에서는 유의하게 감소하였다. 네 군에 있어서의 증상과 최대요속은 그 호전 정도가 병합요법군, doxazosin군, finasteride군, 위약군의 순서로 나타났으며, 전립선 용적은 finasteride군과 병합요법군에서는 감소하였지만, doxazosin군과 위약군에서는 증가하는 것을 알 수 있었다. MTOPS (the medical therapy of prostatic symptoms trial) 등의 장기 연구에 의하면 병합요법이 전립선비대증의 진행의 위험을 예방하는 데 효과적이며, 급성 요폐로의 진행과 침습적인 수술을 받을 가능성은 알파-1 차단제 단독요법으로는 장기적인 위험을 감소시키지 못했다 (Table 5). MTOPS 연구에서 전립선용적에 따른 치료효과를 다시 분석해보면 전립선 용적이 25ml 이상인 군에서 병합요법이 단독요법에 비해 유의한 이점이 있었다.

SMART-1 (Symptom Management after Reducing Therapy Study)은 24주간의 dutasteride와 tamsulosin 병합 요법 후 tamsulosin을 중단하였을 때 증상개선효과가 유지될 수 있는지 알아보기 위해 진행되었으며, 주관적 증상은 30주째에서 병용요법군의 9%, 단독요법군의 23%에서 악화되었고, 36주째에는 각각 4%, 7%에서 악화되어, 알파차단제를 중단한 직후에는 증상이 악화될 수 있으나 장기간 사용하면 개선될 수 있다고 보고하였다.<sup>41</sup> 알파-1 차단제와 5알파 환원효소억제제의 병용요법은 단독요법에 비하여 전립선비대증의 진행을 효과적으로 예방하며 비교적 전립선비대증의 진행 위험이 큰 경우, 즉 전립선의 크기가 30gm 이상이거나 PSA가 1.5ng/ml 이상인 환자에게 권장된다. 증상점수가 20 이상인 중증환자에게는 장기간의 병합요법을 시행하는 것이 유익하고, 19 이하인 중등도 증상에서는 일정한 병합요법 후에 5알파 환원효소억제제 단독요법으로도 증상개선효과가 유지되었다.

Table 5. Changes of urologic variables in MTOPS study

	Doxazosin	Finasteride	Combination	Placebo
IPSS	-6.0	-5.0	-7.0	-4.0
Maximum flow rate (ml/sec)	+2.5	+2.2	+3.7	+1.4
Prostate volume %	+18	-16	-13	+18

IPSS: International Prostate Symptom Score, MTOPS: medical therapy of prostatic symptom

국내에서도 알파-1 차단제와 5알파 환원효소억제제의 병용요법에 대한 여러 연구들이 발표되었으며 (Table 6), Jeong과 Park<sup>42</sup>에 의하면 국제 전립선증상점수에서 finasteride와 terazosin의 복합요법이 terazosin 단독투여군에 비해 통계학적으로 의미 있는 호전을 보였으나 삶의 질점수와 최대요속에서는 통계학적인 차이는 없었다고 보고하였으며, Noh 등<sup>43</sup>은 알파-1 차단제군과 5알파 환원효소억제제와의 병합요법군 간에 국제전립선증상점수의 변화는 전체적으로 차이가 없었다고 보고하였다. Cho와 Lee<sup>44</sup>의 finasteride와 tamsulosin 12개월간 병용투여요법에 관한 연구에서 병용요법이 비교적 안전하며 지속적인 배뇨증상 개선을 보였고, 특히 요로폐색 증상점수의 유의한 호전을 보였으며 혈청 전립선특이 항원치는 1년에 45% 감소하였고 전립선 용적(평균 32ml)은 1년에 10%의 감소율을 보였다고 보고하였다. Kim 등<sup>45</sup>의 알파-1 차단제 단독 투여군과 5환원효소억제제와의 병합 투여군과의 비교에서 단독투여군의 17.7%, 병합투여군의 12.1%에서 급성요폐가 발생하였으며, 전립선비대증과 관련된 수술은 단독투여군에서 10.9%, 병용투여군에서 6.0%로 장기간의 병합요법이 급성요폐나 전립선비대증과 관련된 수술 등의 전립선비대증 진행의 위험성을 줄일 수 있다고 보고하였다.

#### 4. 항무스카린제

전립선비대증의 증상에는 요주저 (hesitancy), 약뇨 (weak urinary stream), 간헐뇨 (intermittency), 복압배뇨 (abdominal straining voiding) 등의 폐색증상 (obstructive symptom) 혹은 배뇨증상 (voiding symptom)과 빈뇨 (frequency), 요절박 (urgency), 야간뇨 (nocturia), 절박요실금 (urge incontinence) 등의 자극증상 (irritative symptom) 혹은 저장증상 (storage symptom)이 있다. 전립선비대증은 많은 경우 과민성방광 증상을

Table 6. Effect of combination therapy in Korea

Researcher	Drug	Duration	Mean Chang	
			IPSS	Qmax
Cho (2003)	Tamsulosin +finasteride	48 wks	-8.1	*
Noh (1998)	Doxazosin +finasteride	48 wks	-15.9	+10.8
Jeong (1998)	Terazosin +finasteride	12 wks	-9.2	+2.6

IPSS: International Prostate Symptom Score, Qmax: maximum urinary flow rate. \*no data.



동반한다. 과민성방광을 동반한 전립선비대증의 경우 알파 차단제만으로는 치료효과를 얻기 어려우므로 과민성방광으로 인한 자극증상을 치료하기 위하여 항무스카린제 (antimuscarinic agent)를 사용한다. 전립선비대증으로 인한 양성 전립선폐색 (benign prostatic obstruction; BPO)이 존재하는 경우 50-75%에서 과민성방광이 동반되며, 폐색을 치료한 후에도 과민성방광이 38% 정도에서 지속된다.<sup>46</sup> 연령이 높을수록 양성전립선폐색의 발생률이 증가하고 과민성방광이 동반되는 경우도 증가하며, 전립선비대증으로 인한 하부요로폐색이 심할수록 과민성방광의 발생률이 증가한다. 실제로 환자에게 빈뇨, 요절박과 같은 자극증상은 폐색증상보다 더 큰 고통을 주는 것으로, 치료 시 반드시 이러한 점이 고려되어야 한다. 전립선비대증 치료에서 과민성방광 치료약물을 사용하는 이유가 여기에 있으며 대표적으로 항무스카린제가 알파 차단제와 병용 투여된다.<sup>47</sup>

평활근에 직접 이완작용을 하는 이완제의 분자학적 기전이 명확히 결론지어진 것은 아니지만, 그 작용은 칼슘의 세포 내 처리에 변화를 주는 무스카린수용체의 원위부에서 이루어질 것이라고 추정된다. 무스카린수용체는 방광을 비롯하여 뇌, 평활근, 분비샘 등 체내에 널리 분포되어 있으며, 현재까지 분자생물학적으로 무스카린수용체에 대한 5개의 유전자가 발견되었고, 각각의 유전자와 관련하여 5가지 수용체가 알려져 있다 (M1-M5).<sup>48</sup> 무스카린수용체는 G 단백질과 결합되어 있는데, M1, M3, M5 수용체는 phosphoinositide를 가수분해하여 세포 내 칼슘 이동을 촉진하며, M2, M4 수용체는 adenyl cyclase 활성을 억제한다. 사람의 방광에서는 M2, M3 수용체에 대한 mRNA가 발견되었으나, M1 수용체에 대한 mRNA는 발견되지 않았다. 방광에서 M3 수용체는 phosphoinositide를 가수분해하여 평활근수축을 유발하는 것으로 알려져 있다. 항무스카린 약물은 불수의적 방광수축을 보이는 환자에서 방광수축이 일어날 때의 최초 방광 용적을 증가시키고, 수축력을 감소시키며, 최대 방광용량을 증가시킨다. 이러한 이유로 요절박, 절발요실금 등의 증상을 보이는 과민성방광의 치료에 아직 항무스카린제가 주로 사용되고 있으며, 현재 무작위 대조군 연구 (randomized controlled study)에 의해 임상적으로 그 약효가 증명된 항무스카린제는 oxybutynin, propiverine, trospium, tolterodine 등 4종이다.

## 5. 생약제

알파 차단제나 5-알파환원효소억제제 이외의 약물에 의한 전립선비대증 내과적 치료는 지속적인 관심의 대상이었다. 자연 성분의 생약으로서 phytotherapeutic agents은 전립선비대증에 비교적 광범위하게 사용되고 있다. 이들의 안

전성은 비교적 잘 알려져 있으나 효과적인 측면에서는 그렇지 못하다. 극히 제한된 과학적인 검증만을 받았을 뿐으로, 향후 알파 차단제나 5-알파환원효소억제제에서 시행된 여러 검증을 거쳐야 할 것이다. 일반적으로 전립선비대증의 내과적 치료의 목적으로 사용되고, 알파 차단제나 5-알파환원효소억제제 이외의 약물들을 phytotherapeutic agents라 하며 전통적으로 4개의 군으로 분류된다. 이들 군에는 phytotherapeutic agents, cholesterol-lowering agents, amino-acid complexes, organ extracts 등이 있다. 그러나 이들 군 간의 경계는 다소 불명확하여 군 사이에는 분류가 어려운 약물들이 존재한다. 또한 amino-acid complexes나 organ extracts들에 대해서는 새로운 연구가 거의 없으며, 특히 organ extracts들은 부작용의 우려 때문에 거의 사용되지 않는다. 따라서 일반적으로 이들 네 군 모두를 총칭하여 phytotherapeutic agents라 칭하고, 이러한 약제를 이용한 치료를 phytotherapy라 칭한다.<sup>49</sup> Phytotherapeutic agents들은 이러한 약물에 대한 명확한 사용기준은 없더라도 환자에게 어느 정도의 만족감을 줄 수 있고 구입의 용이함과 부작용이 적은 장점 때문에, 오랜 과거부터 전립선비대증에 사용되어 왔으며 오늘날에도 광범위하게 사용되고 있다. 특히 유럽을 포함한 서반구에서 그 사용이 많은 것으로 알려져 있다. 독일에서는 출구폐색 증상이 심하지 않을 경우 일차 치료로 흔히 사용되어 전립선비대증 치료 처방약의 90%를 차지한다. 미국에서도 비처방 보조식품으로서, 또 자연건강식품으로서 쉽게 접할 수 있는 것으로 알려져 있다. 정확한 통계는 없으나 우리나라에서도 상당량의 생약들이 전립선비대증 치료에 사용되리라 생각할 수 있다.<sup>50</sup>

## 결 론

아직까지도 전립선비대증에 대한 내과적 치료가 합리적인 방법인지에 대해서는 논란의 여지가 있는 것이 사실이다. 전립선비대증에 대한 내과적 치료 전에 우선 철저한 사전 검사를 거쳐 대상 환자를 선별하여야 한다는 점을 간과해서는 안 된다. 또한 장기적으로 투약하여야 하며, 내과적 치료를 받은 많은 환자들이 결국은 외과적 치료로 전환하여야 하는 상황으로 반전되는 경우가 있다는 점 역시 간과해서는 안 될 것으로 생각한다.

결론적으로 과거 수 년간 전립선 비대증의 치료 형태는 여러 방면에서 많은 변화가 있었으나 아직 어떠한 치료법도 경요도전립선절제술 (transurethral resection of the prostate; TURP)의 효과보다 우수하다고 할 수는 없다. 그러나 전립선비대증의 치료에 있어서 minimal invasive treatment, lower morbidity를 추구하는 경향은 지속될 것이며, 이에 따

른 전립선비대증의 내과적 치료가 더욱 더 중요시 될 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- Caine M, Perlberg S, Meretyk S. A placebo-controlled double-blind study of the effect of phenoxybenzamine in benign prostatic obstruction. *Br J Urol* 1978;50:551-4
- McNeal JE. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Invest Urol* 1978;15:340-5
- Caine M, Raz S, Zeigler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urol* 1975;47:193-202
- Bartsch G, Frick J, Ruegg I, Bucher M, Holliger O, Oberholzer M, et al. Electron microscopic stereological analysis of the human prostate and of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1979;122:481-6
- Dunzendorfer U, Jonas D, Weber W. The autonomic innervation of the human prostate. *Histochemistry of acetyl-cholinesterase in the normal and pathologic states. Urol Res* 1976;4:29-31
- Furuya S, Kumamoto Y, Yokoyama E, Tsukamoto T, Izumi T, Abiko Y. Alpha adrenergic activity and urethral pressure in prostatic zone in benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 1982;128:836-9
- Bartsch G, Muller HR, Oberholzer M, Rohr HP. Light microscopic sterological analysis of the normal human prostate and of benign prostatic hyperplasia. *J. Urol* 1979;122:487-91
- Shapiro E, Hartanto V, Lepor H. Quantifying the smooth muscle content of the prostate using double-immunoenzymatic staining and color assisted image analysis. *J Urol* 1992; 147:1167-70
- Minneman KD, Han C, Abel PW. Comparison of alpha 1-adrenergic receptor subtypes distinguished by chlorethyl-clonidine and WB-4101. *Mol Pharmacol* 1988;33:509-14
- Lepor H, Tang R, Meretyk S, Shapiro E. Alpha 1 adrenoceptor subtypes in the human prostate. *J Urol* 1993;149:640-2
- Han C, Hollinger S, Theroux TL. Tamsulosin binding to cloned alpha 1 adrenergic receptor subtypes stably expressed in human embryonic kidney 293 cells. *Pharmacol Comm* 1994;5:117
- Lepor J, Knapp-Maloney G, Sunshine H. A close titration study evaluating terazosin, a selective, once-a-day alpha-1 blocker for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1990;144:1393-7
- Lepor H, Machi G. The relative efficacy of terazosin versus terazosin and flutamide for the treatment of symptomatic BPH. *Prostate* 1992;20:89-93
- Chung BH, Chung HJ, Hong SJ. Long-term efficacy and safety of terazosin in the symptomatic treatment of benign prostatic hyperplasia. *Korean J Androl* 1999;17:45-50
- Johnson TM 2nd, Jones K, Williford WO, Kutner MH, Issa MM, Lepor H. Changes in nocturia from medical treatment of benign prostatic hyperplasia: secondary analysis of the department of veterans affairs cooperative study trial. *J Urol* 2003;170:145-8
- Chung BH, Kim YS, Hong SJ. 12-month follow-up study to evaluate the efficacy and safety of doxazosin GITS in patients with benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 2005; 46:451-7
- Chung BH, Park EK, Hong SJ. The efficacy and safety of doxazocin GITS in patients with benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 2004;45:667-73
- Andersen M, Dahlstrand C, Hoye K. Double-blind trial of the efficacy and tolerability of doxazosin in the gastrointestinal therapeutic system, doxazosin standard, and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000;38:400-9
- Gratzke P, Kirby RS. Doxazosin GITS versus regular doxazosin in benign prostatic hyperplasia. Restoring urine flow and sexual function more easily. *MMW Fortschr Med* 2000;142:40
- Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC, Stalla-Bourdillon A, Attali P. Long-term treatment of benign prostatic hyperplasia with alfuzosin; a 24-30 month survey. BPHALF Group. *Br J Urol* 1994;74:579-84
- van Kerrebroec P, Jardin A, van Cangh P, Laval KU. ALFORTI Study Group. Long-term safety and efficacy of a once-daily formulation of alfuzosin 10mg in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia: open-label extension study. *Eur Urol* 2002;41:54-60
- Roehrborn CG. Efficacy and safety of once-daily alfuzosin in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo-controlled trial. *Urology* 2001;58:953-9
- Nickel JC, Elhilali M, Emberton M, Vallancien G, The Alf-One Study Group. The beneficial effect of alfuzosin 10 mg once daily in 'real-life' practice on lower urinary tract symptoms (LUTS), quality of life and sexual dysfunction in men with LUTS and painful ejaculation. *BJU Int* 2006;97:1242-6
- Abrams PH, Schulman CC, Vaage S. Tamsulosin, a selective  $\alpha$  1c-adrenoceptor antagonist: a randomized, controlled trial in patients with benign prostatic 'obstruction' (symptomatic BPH). The European Tamsulosin Study Group. *Br J Urol* 1995;76: 325-36
- Schulman CC, Cirtvriend J, Jonas U, Lock TM, Vaage S, Speakman MJ. Tamsulosin, the first prostate-selective alpha1A-adrenoceptor antagonist. analysis of a multinational, multi-centre, open-label study assessing the long-term efficacy and safety in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). *Eur Urol* 1996;29:145-54
- Lee ES, Lee SW. Effect of tamsulosin, a selective  $\alpha$  1A-adrenoreceptor antagonists, in benign prostatic hyperplasia.

- Korean J Urol 1997;38:158-66
27. Joung JY, JPark JK. The role of alpha 1 (A) adrenoceptor antagonist tamsulosin for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: the effect on lower urinary tract symptoms and nocturia. Korean J Urol 2006;47:1-6
28. Park CH, Chang HS, Oh BY, Kim HJ, Sul CK, Chung SK, et al. One year long-term evaluation of tamsulosin HCL (0.2mg) in lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction: analysis of a Korean, multicenter, single-blind study. J Korean Continence Soc 2004;8:1-8
29. Lowe FC. Coadministration of tamsulosin and three antihypertensive agents in patients with benign prostatic hyperplasia; pharmacodynamic effect. Clin Ther 1997;19: 730-42
30. Kaplan SA, Kaplan NM. Alpha-blockade: monotherapy for hypertension and benign prostatic hyperplasia. Urology 1996;48:541-50
31. Harris GW. Pituitary-hypothalamic mechanisms. AMA Arch Neurol Psychiatry 1955;73:124-6
32. Steiner NN. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of finasteride. Clin Pharmacokinet 1996;30:16-27
33. Peters DH, Sorkin EM. Finasteride. A review of its potential in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Drugs 1993;46:177-208
34. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole A, Lieber M, Holtgrewe HL, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. N Engl J Med 1998;338:557-63
35. Roehrborn CG, Bruskewitz R, Nickel JC, McConnell JD, Saltzman B, Gittelman MC, et al. Sustained decreased in incidence of acute urinary retention and surgery with finasteride for 6 years in men with benign prostatic hyperplasia. J Urol 2004;171:1194-8
36. Clark RV, Hermann DJ, Gabriel H, Wilson TH, Morrill BB, Hobbs S. Effective suppression of dihydrotestosterone (DHT) by GI198745, a novel, dual 5alpha-reductase inhibitor. J Urol 1999;161:268
37. Oh SH, Oh BR, Ryu SB. Effect of finasteride on sexual function in patients with benign prostatic hyperplasia. Korean J Urol 2002;43:611-8
38. Choi WS, Moon KH. The effect of finasteride, tamsulosin and doxazosin therapy on sexual function in patients with benign prostatic hyperplasia. Korean J Urol 2004;45:777-82
39. Lynch TH. Doxazosin and finasteride alone or in combination: the PREDICT study. BJU Int 2003;91:591-2
40. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2003;349:2387-98
41. Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G, Pushkar D, Taylor S, van Vierssen Trip OB. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride. Eur Urol 2003;44:461-6
42. Jeong DH, Park YI. Clinical experience of symptomatic management of BPH with terazosin, doxazosin or combination of terazosin and finasteride. Korean J Urol 1998;39:772-6
43. Noh JH, Oh BY, Park YI. The efficacy of combination therapy of 5alpha-reductase inhibitor and alpha1-adrenergic blocker in benign prostate hyperplasia. Korean J Urol 1998;39:1190-6
44. Cho SH, Lee SK. The experience with combination of finasteride and tamsulosin on benign prostatic hyperplasia. Korean J Urol 2003;44:1110-5
45. Kim CI, Chang HS, Kim BK, Park CH. Long-term results of medical treatment in benign prostatic hyperplasia. Urology 2006;68:1015-9
46. Douchamps J, Derenne F, Stockis A, Gangji D, Juvent M, Herchuelz A. The pharmacokinetics of oxybutynin in man. Eur J Clin Pharmacol 1988;35:515-20
47. The Korean Prostate Society. Textbook of benign prostatic hyperplasia. 1st ed. Seoul: Ilchokak Publishing Inc; 2004; 269-70
48. Braverman AS, Ruggieri MR, Pontari MA. The M2 muscarinic receptor subtype mediates cholinergic bladder contraction in patients with neurogenic bladder dysfunction. J Urol 2001;165 (Suppl 36):2498-9
49. Fitzpatrick JM, Lynch TH. Phytotherapeutic agents in the management of symptomatic benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 1995;22:407-12
50. The Korean Prostate Society. Textbook of benign prostatic hyperplasia. 1st ed. Seoul: Ilchokak Publishing Inc; 2004; 259-60